

# MODÉLISATION DE LA PERSISTANCE ENZOOTIQUE DES VIRUS INFLUENZA A EN ÉLEVAGE PORCIN : ANALYSE DES CONDITIONS DE PERSISTANCE ET IDENTIFICATION DE STRATÉGIES DE MAÎTRISE \*

Cador Charlie<sup>1,2</sup>, Andraud Mathieu<sup>1,2</sup>, Lander Willem<sup>3</sup>, Rose Nicolas<sup>1,2</sup>



## RÉSUMÉ

Les élevages porcins de type naisseur-engraisseur sont aujourd'hui fréquemment infectés par plusieurs sous-types de virus influenza porcins (VIP), devenus enzootiques dans la population et responsables d'épisodes infectieux se répétant en élevage sur chaque bande et à âge fixe. La co-circulation de ces différents sous-types et de leurs réassortants conduit à des infections consécutives ou simultanées qui favorisent la persistance enzootique des VIP au sein des élevages. Le déterminisme de la persistance de la grippe en élevage est cependant très complexe et fait intervenir plusieurs paramètres de nature épidémiologique (spécificités de la population structurée et dynamique), virologique (co-circulation de différentes souches) et immunologique (impact de l'immunité passive sur la propagation virale) qui ne sont pas indépendants. Le modèle stochastique de métapopulation proposé représente la co-circulation de deux VIP dans un élevage de type naisseur-engraisseur dans le but (i) d'identifier les conditions associées à la persistance enzootique des VIP en élevage, et (ii) d'évaluer des mesures de maîtrise relatives à la conduite d'élevage et à la vaccination visant à rompre ces cycles d'infection. Le paramétrage du modèle s'appuie sur des données expérimentales de transmission produites spécifiquement dans ce but (quantification de la transmission en présence/absence d'immunité maternelle, évaluation de la transmission par la voie aéroportée). Le modèle a permis d'identifier l'immunité maternelle, la transmission par voie aéroportée et les conduites en bandes en flux tendu en tant que facteurs favorisant la persistance des virus influenza enzootiques en élevage. Bien que la vaccination des reproducteurs montre un effet bénéfique chez les truies en réduisant la persistance dans cette sous-population, elle ne permet pas l'extinction du virus sur la totalité de l'élevage (persistance maintenue chez les porcs en croissance). L'externalisation de bandes de porcelets au sevrage, permettant de rompre la répétition quasi-mécanique du processus infectieux, apparaît comme la mesure la plus efficace.

**Mots-clés :** virus influenza porcins, modélisation, persistance enzootique.

.../..

\* Texte de la communication orale présentée au cours de la Journée scientifique AEEMA, 24 mars 2017

<sup>1</sup> Unité d'épidémiologie et bien-être du Porc, Laboratoire de Ploufragan-Plouzané, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), BP 53, 22440 Ploufragan, France

<sup>2</sup> Université Bretagne Loire, Rennes, France

<sup>3</sup> Centre for Health Economics Research & Modeling of Infectious Diseases, Vaccine and Infectious Disease Institute, University of Antwerp, D.R.208, 2610 Wilrijk, Belgium

.../..

**ABSTRACT**

*Farrow-to-finish pig farms are frequently infected by several subtypes of swine influenza A viruses (swIAV) which have become enzootic in pig populations and responsible for influenza outbreaks repeating permanently on each batch, at fixed age. Co-circulation of those different subtypes and their reassortant viruses lead to consecutive or simultaneous infections which favour enzootic persistence of swIAV within farms. However, the determinism of swine flu persistence in farrow-to-finish farms is very complex and involves several non-independent epidemiological, virological and immunological parameters. The proposed stochastic metapopulation model represents the co-circulation of two swIAV in a farrow-to-finish pig farm with the aim of (i) identifying circumstances associated to enzootic swIAV persistence and (ii) evaluating the ability of control strategies related to rearing conditions and vaccination to break the infection cycle. Parameterization of the model was based on experimental data specifically produced to this aim (quantification of swIAV transmission in presence/absence of maternal immunity, evaluation of airborne transmission). Results of the model evidenced the role of maternal immunity, airborne transmission and batch-rearing systems with short intervals between batches as conditions enhancing the probability of enzootic persistence. Although vaccination of the breeding herd was found beneficial, significantly reducing the persistence of the virus in this subpopulation, it didn't achieve swIAV fade-out at the whole population level (the infection was persisting in the growing pig subpopulation). The export of batches of growing pigs at weaning was found as the most efficient strategy to break down the mechanic repetition of infections between batches.*

**Keywords:** Swine influenza viruses, Modelling, Enzootic persistence.




---

**I - INTRODUCTION**


---

La grippe chez le porc est due à des virus influenza de type A de la famille des *Orthomyxoviridae*, virus enveloppés à ARN très largement répandus dans la population porcine à travers le monde [Van Reeth *et al.*, 2012]. Ces virus revêtent une importance considérable pour la filière porcine en raison de leur implication en tant que co-facteur majeur du complexe respiratoire porcin [Deblanc *et al.*, 2013 ; Fablet *et al.*, 2012], qui occasionne des pertes économiques importantes et une utilisation accrue des antibiotiques en élevage. Les virus influenza porcins (VIP) ont souvent été décrits comme responsables de foyers sporadiques, infectant rapidement une importante fraction de la population d'un élevage mais avec des conséquences sanitaires ponctuelles. Cependant ces dernières années, des formes enzootiques d'infection par les VIP sont de plus en plus documentées. Ces formes sont caractérisées par une persistance des VIP à l'échelle du troupeau, infectant systématiquement toutes les bandes de porcs en croissance à un âge fixe [Rose *et al.*, 2013 ; Simon-Grife *et al.*, 2012].

Trois sous-types principaux circulent dans la population porcine à travers le monde : H1N1, H1N2 et H3N2 [Brown, 2000 ; Kyriakis *et al.*, 2013 ; Van Reeth *et al.*, 2008]. Ces sous-types évoluent de manière permanente, conduisant à différents lignages contenant des éléments génétiques dérivés à la fois de virus aviaires et humains. Jusqu'ici, la persistance enzootique des VIP en Europe concerne les virus H1<sub>av</sub>N1, H1<sub>hu</sub>N2, H3N2, le virus H1N1 pandémique de 2009 et leurs réassortants. Une immunité croisée très limitée entre sous-types et une propagation rapide au sein des troupeaux de ces virus peuvent potentiellement conduire à des co-infections simultanées chez le porc propices, à la formation de virus réassortants [Rose *et al.*, 2013 ; Simon-Grife *et al.*, 2011 ; Van Reeth *et al.*, 2008]. Ces virus réassortants peuvent être plus pathogènes pour le porc et/ou transmissibles à l'Homme. Ce risque de formation de virus réassortants est ainsi considéré comme une menace réelle pour la santé publique vétérinaire [Hiromoto *et al.*, 2012 ; Howard *et al.*,

2011 ; Kitikoon *et al.*, 2012 ; Liu *et al.*, 2012 ; Ma *et al.*, 2009 ; Vincent *et al.*, 2013].

Bien que la compréhension des processus de transmission des VIP au sein des populations porcines soit essentielle pour maîtriser le risque de transmission à l'Homme, Dorjee *et al.* [2013] ont souligné le manque de données relatives à la dynamique d'infection des virus influenza A en élevage porcin. En combinant les caractéristiques épidémiologiques, virologiques et immunologiques des VIP, les modèles mathématiques constituent des outils d'analyse puissants pour une meilleure compréhension de l'impact des dynamiques et de l'immunité de population sur la propagation de ces virus en élevage. Peu de travaux ont été conduits dans ce sens jusqu'ici et essentiellement dans les conditions d'élevage nord-américaines. Un modèle déterministe a ainsi été développé par Reynolds *et al.* [2014] afin d'évaluer l'efficacité de différentes stratégies de vaccination des troupeaux sur la propagation de VIP au sein d'un élevage de porcs reproducteurs (naissage) alimentant un élevage d'engraissement disjoint. Les différentes stratégies de vaccination représentées ne permettaient pas d'éradiquer le virus dans cette étude. La vaccination est communément réalisée en élevage chez les truies avec le principal objectif de limiter les conséquences cliniques de l'infection chez ces dernières et de protéger également les porcelets sur le plan clinique *via* le transfert d'une immunité colostrale. Une étude récente a cependant mis en évidence le rôle ambigu des anticorps d'origine maternelle (AOM) [Cador *et al.*, 2016b]. Ces derniers ne protègent effectivement pas de l'infection des porcelets, ni de la transmission

efficace du virus chez les jeunes porcelets. Ils présentent de plus l'inconvénient de freiner la transmission du virus, conduisant à des épisodes infectieux prolongés chez les jeunes porcelets, ce qui favorise la transmission de ces virus d'une bande à l'autre. Pitzer *et al.* [2016] ont utilisé un modèle stochastique pour analyser la taille critique des troupeaux associée à la persistance des VIP. Ils ont ainsi montré que les virus influenza pouvaient se maintenir dans des populations de taille modeste. Plus récemment, la dynamique d'infection de VIP au sein d'un troupeau naisseur, typique du Midwest américain, a été étudiée à l'aide d'un modèle stochastique [White *et al.*, 2017]. Les auteurs ont évalué plusieurs stratégies de maîtrise fondées sur différents programmes de vaccination ainsi que différentes mesures de biosécurité et de conduite. Ils ont ainsi confirmé le rôle des porcelets avant sevrage en tant que sous-population clef favorisant le maintien de l'infection sur le troupeau de reproducteurs. L'ensemble de ces travaux de modélisation n'a cependant pas pris en compte la co-circulation de différents sous-types très fréquemment rencontrée au sein des élevages affectés par la persistance enzootique de VIP [Rose *et al.*, 2013 ; Simon-Grife *et al.*, 2012]. L'objectif a donc été de représenter ici la co-circulation de deux sous-types de VIP au sein d'un élevage naisseur-engraisseur en explorant différents types de conduite pouvant être mises en place dans ce type d'élevage. Le modèle est ensuite utilisé pour explorer les circonstances associées à la persistance enzootique des VIP ainsi que pour évaluer l'efficacité de mesures de maîtrise sur la persistance.

---

## II - DESCRIPTION DU MODÈLE DE PROPAGATION

---

### 1. MODÈLE DE DYNAMIQUE DE POPULATION

Un élevage de porcs de type naisseur-engraisseur associe sur le même site une population d'animaux reproducteurs et une population d'animaux en croissance issus de ces reproducteurs. Cette population est hétérogène de par son mode de conduite. La conduite en « bandes », communément utilisée en élevage porcin, consiste en effet à répartir les animaux en sous-groupes en fonction de leurs stades physiologiques ou de leurs âges, induisant des sous-populations relativement indépendantes sur le plan infectieux et immunitaire. Les bandes sont conduites

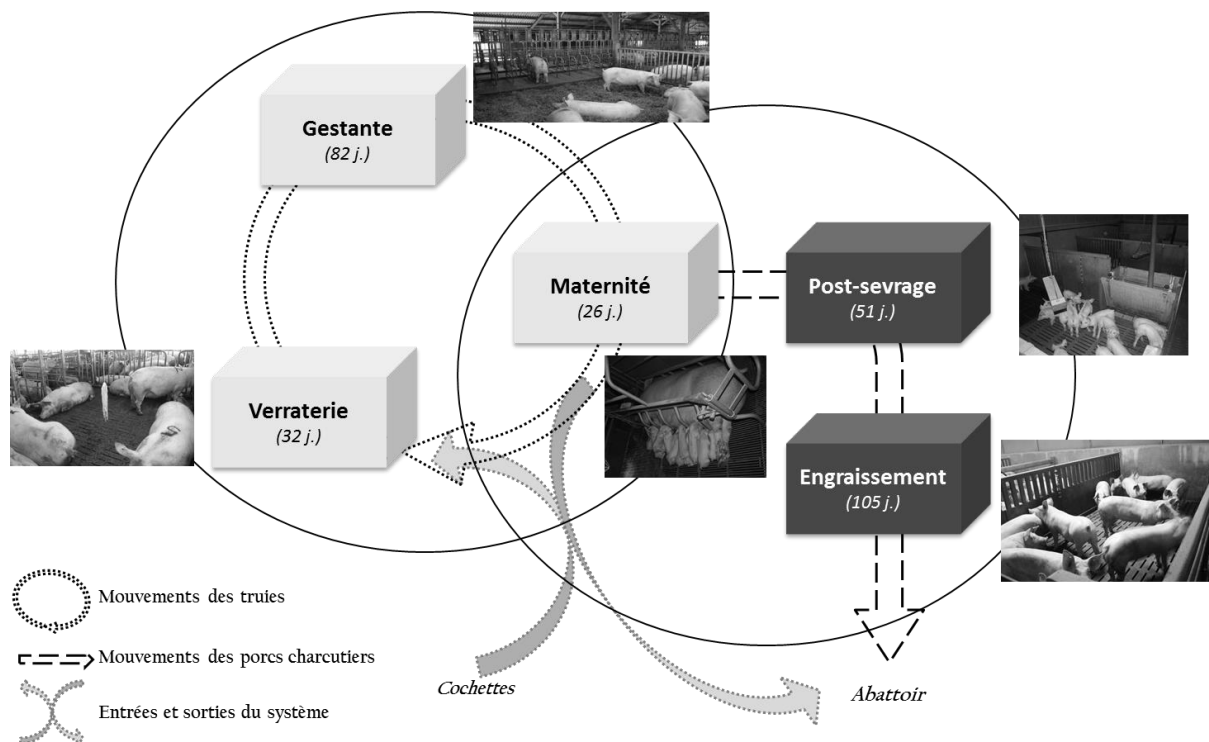
indépendamment et hébergées dans des salles selon leurs stades physiologiques ou stades de croissance. Les locaux hébergeant les truies sont divisés en salles contenant les bandes se trouvant dans un stade physiologique équivalent. Les locaux hébergeant les porcs en croissance sont divisés en salles contenant chacune une seule bande de porcs contemporains. Ainsi, au sein du modèle, deux sous-populations sont considérées : les reproducteurs et les porcs en croissance. Les truies évoluent dans trois états physiologiques indépendants et consécutifs (insémination en verraterie, gestation puis lactation). Les porcs en croissance suivent également trois stades

consécutifs (maternité, post-sevrage et engraissement) (figure 1). Les mouvements d'animaux sont réalisés à temps fixes selon le principe d'une gestion en tout plein/tout vide à l'échelle de la salle. Le troupeau de reproducteurs a sa dynamique propre *via* un processus de renouvellement/réforme régulier. Les porcs en

croissance héritent initialement d'un statut infectieux et immunitaire dépendant en partie du statut des reproducteurs dont ils sont issus, mais aussi des contacts plus ou moins directs avec d'autres bandes hébergées dans des salles adjacentes (propagation par voie aérienne d'une salle à l'autre).

Figure 1

**Principe du modèle de métapopulation représentant le fonctionnement d'un élevage de porcs de type naisseur-engraisseur**



Les contacts physiques directs entre les bandes de truies et de porcelets n'ont lieu qu'au stade de la maternité pendant la phase de lactation. Le modèle prend en compte les cinq types de conduite les plus communément rencontrés sur le terrain [Bretagne, 2015]. Chaque conduite implique une dynamique de population spécifique et une structure d'élevage avec différents nombres

de bandes et de salles correspondantes dans les différentes parties de l'élevage (tableau 1). Ainsi, dans les conduites en 10 et 20 bandes ayant un intervalle inter-bandes court (deux et une semaine, respectivement), 15 et 30 bandes de porcs en croissance sont présentes simultanément avec en moyenne 516 et 372 animaux par bande, respectivement.

**Tableau 1**  
**Caractéristiques des différentes conduites représentées,**  
**conséquences sur l'organisation et la structuration du troupeau**

|  | Valeurs |      |                  |      |      |
|--|---------|------|------------------|------|------|
|  | 4       | 5    | 7                | 10   | 20   |
| Type de conduite (nombre de bandes)      | 4       | 5    | 7                | 10   | 20   |
| Proportion de troupeaux concernés*       | 0,12    | 0,21 | 0,48             | 0,10 | 0,09 |
| Durée d'un cycle de reproduction (jours) | 140     | 140  | 147 <sup>#</sup> | 140  | 140  |
| Nombre de truies par bande               | 48      | 49   | 29               | 43   | 31   |
| Nombre de porcelets par bande            | 576     | 588  | 348              | 516  | 372  |
| Intervalle entre deux bandes (jours)     | 35      | 28   | 21               | 14   | 7    |
| Nombre de bandes en verraterie           | 1       | 2    | 2                | 3    | 5    |
| Nombre de bandes en salle gestante       | 3       | 3    | 4                | 6    | 12   |
| Nombre de bandes en maternité            | 1       | 1    | 2                | 2    | 4    |
| Nombre de salles de post-sevrage         | 2       | 2    | 2                | 4    | 7    |
| Nombre de salles d'engraissement         | 3       | 4    | 6                | 9    | 18   |

\* D'après [Bretagne, 2015] ; <sup>#</sup>pour la conduite en 7 bandes, le sevrage a lieu à 28 jours, la durée du cycle est donc plus longue de 7 jours.

## 2. MODÈLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Le modèle repose sur une architecture de base de type SIRS (sensible-infectieux-retiré-sensible) en prenant en compte de manière additionnelle des caractéristiques spécifiques telles qu'une protection partielle par l'immunité maternelle chez les porcelets nouveau-nés (plus faible sensibilité à l'infection) et une immunité post-infectieuse plus rapide et plus durable chez les animaux réinfectés par le même sous-type. Le processus infectieux est gouverné par l'algorithme direct de Gillespie pour lequel un événement aléatoire correspond au changement d'état de santé d'un animal d'une bande. En raison d'une transmission rapide du virus entre les animaux, la bande a été retenue en tant qu'unité épidémiologique. Le modèle résultant est ainsi un modèle événement-dépendant de type stochastique intégré dans un modèle de dynamique de population en temps discret. Le modèle prend en compte la co-circulation de deux virus influenza de deux sous-types différents identifiés par les indices 1 et 2 respectivement pour représenter la situation de co-circulation des virus de sous-types H1N1 et H1N2 commune en Europe (figure 2). Aucune protection croisée efficace n'a été mise en évidence entre sous-types dans les études expérimentales ou de terrain. En conséquence, aucune protection croisée n'a été représentée dans le modèle, ce qui permet aux animaux d'être co-infectés par les deux sous-types simultanément ou consécutivement.

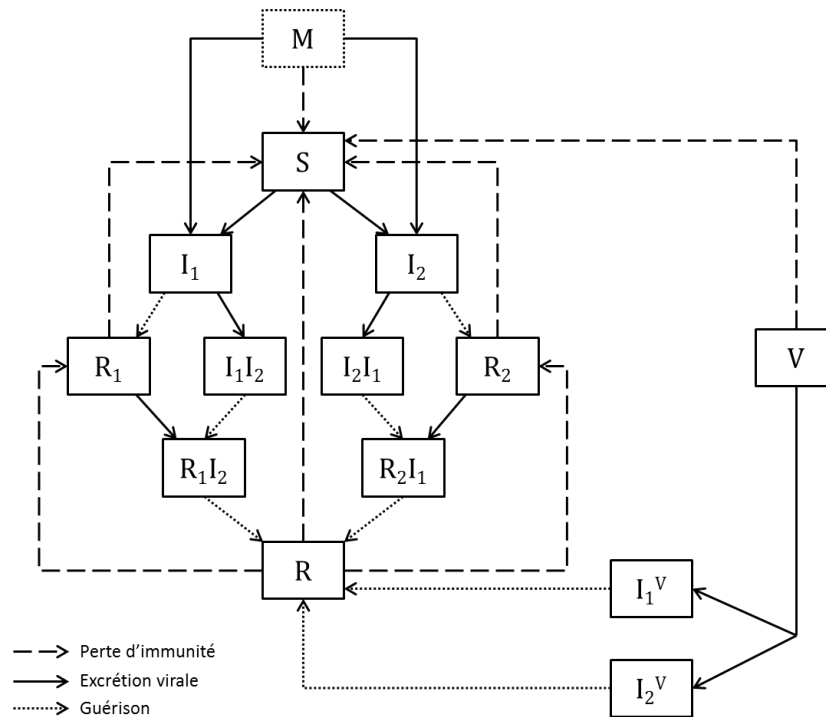
Afin de représenter des durées réalistes d'excrétion et d'immunité spécifiques à chaque sous-type, la séquence des infections a été représentée de manière explicite dans le modèle. Les animaux peuvent ainsi s'infecter par un premier sous-type puis par un second en excréant toujours le premier sous-type (classes  $I_1I_2$  ou  $I_2I_1$ ). Ils peuvent aussi s'infecter par un second sous-type après s'être immunisés contre le premier en raison de l'absence d'immunité croisée (classes  $R_1I_2$  ou  $R_2I_1$ ). En raison de la durée de l'immunité post-infectieuse et de l'espérance de vie des porcs charcutiers, ils ne peuvent subir que deux infections consécutives par deux sous-types distincts. En revanche, compte-tenu de leur présence plus longue sur l'élevage, les truies peuvent perdre leur immunité et redevenir ainsi sensibles à une réinfection par un même sous-type. Le statut immunitaire des truies autour de la mise bas détermine directement le statut des porcelets après prise colostrale. Les temps de décroissance d'immunités maternelle et post-infectieuse ont été modélisés en utilisant une approche par classes pour représenter des durées réalistes sur le plan biologique [Lloyd, 2001 ; Vergu *et al.*, 2010 ; Wearing *et al.*, 2005]. Une correspondance est établie entre le stade où se trouve la truie à la mise bas et le statut en lien (dénnoté par l'exposant  $i$ ) des porcelets à la naissance. Ainsi, les truies immunisées ( $R_1^i$ ,  $R_2^i$ ,  $R_1^iI_2$ ,  $R_2^iI_1$  and  $R^i$ ) donnent naissance à des porcelets  $M^i$  et les truies  $S$ ,  $I_1$ ,  $I_2$ ,  $I_1I_2$  et  $I_2I_1$  à des porcelets sensibles  $S$ . Les

porcelets avec des anticorps maternels (classes  $M^i$ ) ont été considérés comme partiellement protégés contre l'infection en raison d'une réduction de sensibilité [Cador *et al.*, 2016a]. Ce facteur

protecteur est spécifique du sous-type et dépend de la proportion de truies immunisées contre chaque sous-type.

Figure 2

Diagramme du modèle compartimental représentant le processus infectieux par deux sous-types de virus influenza de type A chez les porcs de l'élevage



M : immunité maternelle ; S : sensible ;  $I_1$  : infectieux à l'égard du premier sous-type ;  $I_2$  : infectieux à l'égard du second sous-type ;  $R_1$  : immunisé à l'égard du premier sous-type ;  $R_2$  : immunisé à l'égard du second sous-type ;  $I_1I_2$  : co-infectieux à l'égard des deux sous-types et infection primaire par le sous-type 1 ;  $I_2I_1$  : co-infectieux à l'égard des deux sous-types et infection primaire par le sous-type 2 ;  $R_1I_2$  : infectieux à l'égard du sous-type 2 et immunisé contre le sous-type 1 ;  $R_2I_1$  : infectieux à l'égard du sous-type 1 et immunisé contre le sous-type 2 ; R : immunisé contre les deux sous-types ;  $I_1^V$  : infectieux à l'égard du premier sous-type en présence d'immunité vaccinale ;  $I_2^V$  : infectieux à l'égard du second sous-type en présence d'immunité vaccinale ; V : immunité vaccinale.

La mise en place d'une vaccination est également représentée dans le modèle. Après vaccination, les animaux sensibles et immunisés (classes S et R) développent une immunité contre les deux sous-types viraux. Ils sont représentés par la classe V. D'après les données expérimentales disponibles, les porcs vaccinés transmettent moins efficacement les virus influenza tout en ayant une durée d'excrétion plus courte [Romagosa *et al.*, 2011]. La perte de l'immunité d'origine vaccinale est modélisée par une distribution de type gamma en utilisant une approche par classe à l'instar de la décroissance de l'immunité passive et de l'immunité post-infectieuse. De plus, afin de

prendre en compte une interférence entre l'immunité passive et la vaccination chez le porcelet [Vincent *et al.*, 2012], les porcelets ayant des niveaux élevés d'anticorps maternels (classes  $M^{i=1}$  à  $M^{i=3}$ ) ne répondent pas à la vaccination alors que les porcelets avec de plus faibles niveaux d'anticorps maternels (classes  $M^{i=4}$  à  $M^{i=7}$ ) développent une immunité vaccinale, avec une durée d'immunité qui augmente en fonction du déclin des anticorps maternels. Les animaux vaccinés ont de plus été supposés ne pouvoir expérimenter qu'une seule infection par un sous-type après quoi une immunité de longue durée à

l'égard des deux sous-types s'instaure jusqu'à l'âge d'abattage [Van Reeth *et al.*, 2006].

L'ensemble des paramètres utilisés pour les transitions entre les états de santé sont résumés au tableau 2. La plupart des paramètres mis en jeu

ont été estimés au cours d'une étude expérimentale dédiée [Cador *et al.*, 2016a] ou proviennent d'une analyse d'incertitude lorsqu'ils n'ont pu être estimés directement [Cador *et al.*, 2016b].

Tableau 2

## Valeurs des paramètres utilisés dans le modèle de propagation de virus influenza en élevage porcin

| Taux            | Evènement   | Sources   | Valeurs |
|-----------------|---|---|---------|
| $\beta$         | Taux de transmission par contact direct                     | [Cador <i>et al.</i> , 2016a]                               | 2,43    |
| $\beta_{air}$   | Taux de transmission par voie aéroportée (inter-salle)      | [Cador <i>et al.</i> , 2016a ; Cador <i>et al.</i> , 2016b] | 0,10    |
| $\beta_V$       | Taux de transmission des animaux vaccinés                   | [Romagosa <i>et al.</i> , 2011]                             | 0,28    |
| $\varepsilon_M$ | Sensibilité à l'infection en présence d'anticorps maternels | [Cador <i>et al.</i> , 2016a]                               | 0,39    |
| $1/\gamma$      | Durée d'excrétion ( <i>j.</i> )                             | [Rose <i>et al.</i> , 2013]                                 | 7,0     |
| $1/\gamma_V$    | Durée d'excrétion des animaux vaccinés ( <i>j.</i> )        | [Romagosa <i>et al.</i> , 2011]                             | 4,0     |
| $1/\sigma$      | Durée de l'immunité post-infectieuse ( <i>j.</i> )          | [Cador <i>et al.</i> , 2016b]                               | 180     |
| $1/\sigma_M$    | Durée de l'immunité maternelle ( <i>j.</i> )                | [Cador <i>et al.</i> , 2016a]                               | 70      |
| $1/\sigma_V$    | Durée de l'immunité vaccinale ( <i>j.</i> )                 | [Cador <i>et al.</i> , 2016a]                               | 105     |
| $\varphi$       | Sensibilité lors de la réinfection                          | [Cador <i>et al.</i> , 2016b]                               | 0,75    |

### 3. PROCESSUS DE TRANSMISSION ET CALCUL DE LA FORCE D'INFECTION

La transmission des VIP a lieu principalement par contact direct avec un porc excréteur ou à partir d'aérosols infectieux (au sein d'une salle ou éventuellement entre salles d'un même bloc). La force d'infection appliquée à chaque animal comprend ainsi :

1. la transmission directe à partir d'un animal excréteur se trouvant dans la salle et,
2. la transmission indirecte par des aérosols infectieux générés par les porcs excréteurs dans l'ensemble du bâtiment. Des forces d'infection spécifiques de chaque sous-type sont calculées en combinant cette transmission directe et indirecte.

La force d'infection associée à une transmission intra-salle par contact direct  $\lambda_i^{direct}(t, r)$  pour le sous-type *i*, au temps *t* dans la salle *r* est définie par l'équation 1.

$I_i$  représente le nombre d'animaux infectés par le sous-type *i* uniquement,  $I_i I_j$  et  $I_j I_i$  le nombre

d'animaux infectés par les deux sous-types simultanément (en prenant en compte les séquences d'infection) et  $R_j I_i$  le nombre d'animaux infectés par le sous-type *i* alors qu'ils sont immunisés contre *j*.  $I_i^V$  correspond au nombre d'animaux infectés par le sous-type *i* en étant vacciné.  $\beta$  et  $\beta_V$  représentent les taux de transmission par jour pour les porcs non-vaccinés et vaccinés respectivement. Les taux de transmission pour chacun des sous-types sont supposés être les mêmes.

La force d'infection inter-salle  $\lambda_i^{indirect}(t, r)$  pour le sous-type *i*, au temps *t* dans la salle *r* est exprimée à partir de la prévalence totale d'animaux excréteurs du sous-type *i* au temps *t* dans les salles voisines *r'* (équation 2).

$\beta_{air}$  représente le taux de transmission par voie aérienne et  $N_{r'}$  le nombre total de porcs dans les autres salles *r'* du même bâtiment. Cette force d'infection par voie aérienne est aussi appliquée aux animaux sensibles pendant les transferts d'un bâtiment à l'autre (passage des truies en maternité et sevrage des porcelets) [Cador *et al.*, 2016b].

La force d'infection globale  $\lambda(t, r)$  pour un sous-type donné  $i$ , au temps  $t$  dans la salle  $r$  est ainsi définie par l'équation 3.

La force d'infection pour les animaux ayant des anticorps maternels est supposée être  $\varepsilon * \lambda_i(t, r)$

en utilisant le facteur de réduction de sensibilité  $\varepsilon$  [Cador *et al.*, 2016a]. Le modèle a été développé sous MatLab® (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States).

$$\text{Équation 1 : } \lambda_i^{\text{direct}}(t, r) = \frac{\beta(I_i(t, r) + I_i I_j(t, r) + I_j I_i(t, r) + R_j I_i(t, r)) + \beta_v I_i^v(t, r)}{N_r}, \quad j \neq i.$$

$$\text{Équation 2 : } \lambda_i^{\text{indirect}}(t, r) = \beta_{\text{air}} \frac{\sum_{r' \neq r} (I_i(t, r') + I_i I_j(t, r') + I_j I_i(t, r') + R_j I_i(t, r')) + I_i^v(t, r')}{\sum_{r' \neq r} N_{r'}}.$$

$$\text{Équation 3 : } \lambda_i(t, r) = \lambda_i^{\text{direct}}(t, r) + \lambda_i^{\text{indirect}}(t, r).$$

#### 4. INITIALISATION ET SIMULATIONS

Les deux sous-types sont introduits séparément à un intervalle de 20 semaines. Le premier sous-type est introduit dans une population totalement sensible et démographiquement stable *via* l'introduction d'une cochette infectieuse au cours d'un processus de renouvellement dans la

première bande sevrée allant de la maternité à la verraterie. L'introduction du second sous-type est réalisée de la même façon. Les simulations sont conduites sur cinq années après la seconde introduction. Pour chaque scénario représenté, 100 simulations sont effectuées.

### III - RÉSULTATS

#### 1. DESCRIPTION DES SIMULATIONS APRÈS INTRODUCTION DES DEUX SOUS-TYPES VIRAUX

À la suite de l'introduction d'une cochette infectieuse en verraterie, une propagation rapide du virus est observée au sein du troupeau reproducteur (figure 3). Pour chaque introduction (J0 et J140 respectivement pour chaque sous-type), un pic épidémique initial est observé, tous les animaux étant sensibles vis-à-vis de chaque sous-type. L'entrée des truies en maternité initie alors le processus infectieux chez les porcs en croissance *via* l'infection des porcelets sous la mère qui propagent ensuite l'infection en post-sevrage et en engraissement. Après un pic épidémique initial observé également chez les porcs en croissance, la persistance des deux virus sur le troupeau (reproducteurs et porcs en croissance) est observée dans 78 % des simulations (toutes conduites confondues) en raison :

1. de l'introduction régulière d'animaux sensibles (naissance régulière de porcelets et renouvellement du cheptel reproducteur), et

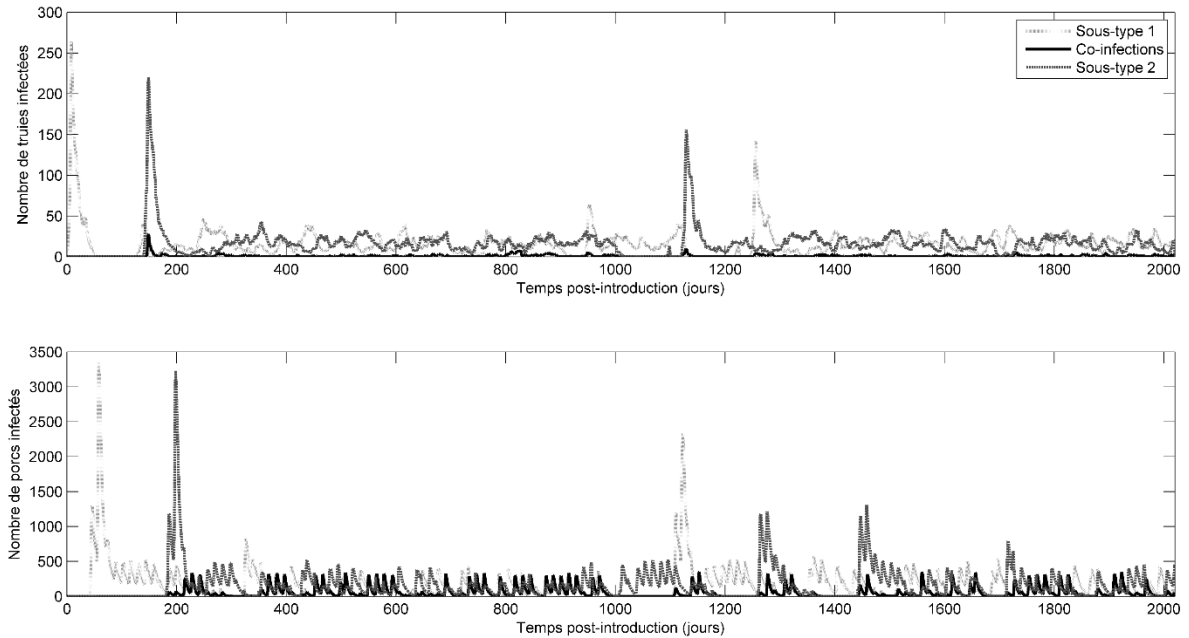
2. de la prise en compte de la perte d'immunité chez les truies qui autorise une réinfection éventuelle par un même sous-type. En cas d'extinction dans une des populations (truies ou porcs en croissance), le processus peut être relancé par l'autre population en raison des contacts indirects au moment des changements de compartiments (exemple au jour 780, relance chez les truies par les porcs en croissance par voie aéroportée au moment d'un sevrage, figure 3). La co-circulation des deux sous-types conduit également à des événements de co-infections (ligne continue noire, figure 3).

#### 2. IMPACT DU SYSTÈME DE CONDUITE EN BANDES SUR LA DYNAMIQUE INFECTIEUSE

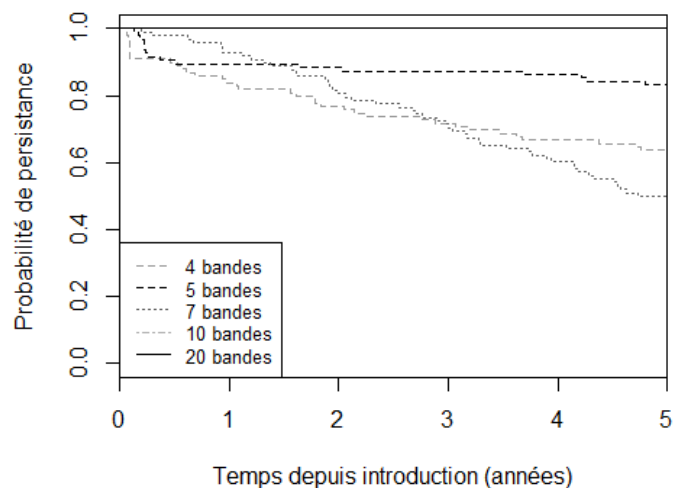
L'analyse de survie de la persistance des VIP à l'échelle du troupeau montre une faible probabilité d'extinction jusqu'à cinq ans après introduction (figure 4).



**Figure 3**  
**Exemple d'une simulation conduisant à une propagation des deux sous-types introduits respectivement à 0 et 140 jours**  
 (conduite en 10 bandes, simulation sur cinq ans)



**Figure 4**  
**Analyse de survie : probabilité de persistance en fonction du temps depuis l'introduction des VIP dans l'élevage pour chaque conduite en bandes considérée**



En l'absence de réintroduction et pour toutes les conduites en bandes, au moins un des deux sous-types persiste pendant plus de trois années avec une probabilité de 75 % quel que soit le type de conduite. Des différences significatives entre les conduites sont néanmoins observées ( $p$ -value

< 0,001, test du log-rank). Pour les conduites ayant des intervalles courts entre les bandes (10 et 20 bandes avec 14 et sept jours d'intervalle respectivement), il est observé une persistance enzootique systématique. Pour ces conduites, seules quatre simulations parmi 200 montrent une

extinction stochastique avant que les virus ne se propagent ; alors que toutes les autres simulations montrent une persistance d'au moins un des deux virus sur les cinq années. Les deux conduites avec les intervalles inter-bandes les plus importants (quatre et cinq bandes avec 35 et 28 jours d'intervalle respectivement) ont un comportement analogue avec 10 % de probabilité d'extinction dans les trois premiers mois après introduction suivis par une décroissance progressive de la probabilité de persistance sur les cinq années. Bien que la probabilité d'extinction soit plus importante pour ces conduites dans les premiers mois post-introduction, en raison des intervalles inter-bandes plus longs, la persistance après cinq années est évaluée à 64 % et 82 % pour les troupeaux conduits en quatre et cinq bandes respectivement. Le nombre de simulations où les deux sous-types se propagent chez les porcs en croissance est 1,6 fois plus faible que dans les conduites en 10 et 20 bandes. La circulation des deux sous-types est néanmoins moins fréquente que celle d'un virus unique dans ces conduites. La conduite en sept bandes (21 jours d'intervalle inter-bandes) montre un profil intermédiaire. Bien que les VIP aient une probabilité plus élevée de persister pendant la première année post-introduction, comparée aux conduites en quatre et cinq bandes, une décroissance plus importante de la probabilité de persistance est observée (46 % en moyenne à cinq ans). L'ordre d'introduction des sous-types n'a pas d'effet. Une proportion similaire de simulations met en évidence le maintien du premier ou du second sous-type introduit, quelle que soit la conduite en bandes.

### 3. ÉVALUATION DE MESURES DE MAÎTRISE

L'évaluation de mesures de maîtrise a été réalisée sur les conduites en cinq et 20 bandes, représentant deux situations opposées les plus fréquemment rencontrées sur le terrain.

#### 3.1. IMPACT DE LA VACCINATION SUR LA PERSISTANCE DES VIP CHEZ LES TRUIES

La mise en place de la vaccination trois mois après l'introduction du second sous-type induit une augmentation significative de la probabilité d'extinction chez les truies dans la conduite en cinq

bandes, mais l'effet est très limité dans la conduite en 20 bandes. Dans la conduite en cinq bandes, tous les programmes de vaccination (bande à bande, vaccination de masse avec rappel tous les trois mois et vaccination de masse avec rappel tous les quatre mois) augmentent significativement la probabilité d'extinction chez les truies (HR<sup>4</sup> = 5,3 [3,8 - 7,4] pour la vaccination bande à bande ; HR = 2,4 [1,7 - 3,3] pour la vaccination de masse avec un rappel tous les trois mois et HR = 1,9 [1,4 - 2,6] pour la vaccination de masse avec un rappel tous les 4 mois). La vaccination bande à bande conduit à une diminution rapide de la persistance des virus influenza quelques mois après la mise en place alors que la vaccination de masse à un impact plus limité au même stade. Ce programme de vaccination réduit la probabilité de persistance à intervalles réguliers mais reste moins efficace chez les truies quatre ans après la mise en place en comparaison avec la vaccination bande à bande.

#### 3.2. IMPACT DE LA VACCINATION SUR LA PERSISTANCE DES VIP À L'ÉCHELLE DU TROUPEAU

Bien que la vaccination augmente la probabilité d'extinction chez les truies, l'effet à l'échelle du troupeau est beaucoup plus limité en raison du maintien du processus infectieux chez les porcs en croissance. Ainsi, pour la conduite en cinq bandes, aucun effet significatif des différents protocoles de vaccination mis en place n'a pu être observé *via* l'analyse de survie de la probabilité d'extinction en fonction du temps (Log rank test, *p*-value = 0,30). Sur la conduite en 20 bandes, l'effet de la mise en place de la vaccination n'est même pas perceptible à l'échelle du troupeau.

#### 3.3. IMPACT DE L'ASSOCIATION DE LA VACCINATION ET DE L'EXTERNALISATION DE BANDES DE PORCELETS AU SEVRAGE SUR LA PERSISTANCE DES VIP À L'ÉCHELLE DU TROUPEAU

Compte-tenu des résultats obtenus avec la vaccination seule, l'externalisation de bandes de porcelets au sevrage a été associée aux différents programmes de vaccination. Pour la conduite en cinq bandes, l'externalisation de porcelets issus de troupeau vacciné augmente la probabilité d'extinction en comparaison avec la vaccination seule (tableau 3).

<sup>4</sup> Hazard ratio ou Ratio de risque ; analogue à un risque relatif instantané

Quelle que soit la stratégie vaccinale chez les reproducteurs, l'externalisation de deux bandes consécutives conduit à une probabilité d'extinction plus élevée que l'export de deux bandes espacées d'un intervalle de 24 semaines : HR = 14,1 [8,3 - 23,9] vs. HR = 4,3 [2,5 - 7,4], respectivement (exemple de la combinaison avec la vaccination bande à bande, absence de mise en place de mesure en tant que référence). L'externalisation

régulière d'une bande toutes les 24 semaines (durée d'un cycle post-sevrage/engraissement) présente de meilleurs résultats lorsque cette mesure est associée à une vaccination de masse avec un rappel tous les trois mois (HR = 6,8 [4,0 - 11,5]) (tableau 3). Dans la conduite en 20 bandes, l'externalisation à minima de quatre bandes consécutives est nécessaire pour obtenir une probabilité d'extinction de 11 %.

Tableau 3

**Comparaison de l'impact des différentes mesures de maîtrise évaluées en utilisant une analyse de survie, du temps avant extinction du processus infectieux à l'échelle de l'élevage conduit en cinq bandes.**

L'augmentation de la probabilité d'extinction est mesurée à l'aide du ratio de risque (modèle de Cox à risques proportionnels). BB : Bande à bande.

| Mesure de maîtrise évaluée |  | Ratio de risque [HR]<br>[intervalle de<br>confiance à 95 %] | p-value           |
|----------------------------|--|---|-------------------|
| Vaccination                | Externalisation de porcelets<br>au sevrage |   |                   |
| <b>Aucune</b>              | /  | <b>Référence</b>  | -                 |
| Truies BB                  | /  | 0,9 [0,5 - 1,8]   | 0,80              |
| Truies Masse (3 mois)      | /  | 0,5 [0,22 - 1,1]  | 0,10              |
| Truies Masse (4 mois)      | /  | 0,6 [0,3 - 1,2]   | 0,16              |
| Truies BB                  | 1 bande toutes les 24 semaines             | 4,3 [2,5 - 7,4]   | <10 <sup>-3</sup> |
| Truies Masse (3 mois)      | 1 bande toutes les 24 semaines             | 6,8 [4,0 - 11,5]  | <10 <sup>-3</sup> |
| Truies Masse (4 mois)      | 1 bande toutes les 24 semaines             | 6,2 [3,7 - 10,6]  | <10 <sup>-3</sup> |
| Truies BB                  | 2 bandes consécutives                      | 14,1 [8,3 - 23,9]   | <10 <sup>-3</sup> |
| Truies Masse (3 mois)      | 2 bandes consécutives                      | 14,1 [8,3 - 23,8]   | <10 <sup>-3</sup> |
| Truies Masse (4 mois)      | 2 bandes consécutives                      | 13,4 [7,9 - 22,7]   | <10 <sup>-3</sup> |

#### IV - DISCUSSION

Les simulations produites par notre modèle mettent en évidence une répétition quasi mécanique d'épisodes infectieux liés à des VIP sur des bandes consécutives de porcelets, et dans une gamme d'âge fixe. Ce processus est similaire à ce qui a été observé en conditions réelles [Rose *et al.*, 2013] lors de l'étude de cohortes de porcelets dans trois élevages affectés par cette persistance enzootique des virus influenza. La co-circulation de deux sous-types distincts (H1<sub>av</sub>N1 et H1<sub>hu</sub>N2) a été observée à l'échelle de la bande et/ou de l'individu, conduisant soit à deux épisodes infectieux distincts et consécutifs chez les mêmes animaux, soit à des phénomènes de co-infections simultanées conduisant à l'émergence de virus réassortants.

Le modèle développé ici met en évidence les difficultés à contenir la propagation d'un tel virus après son introduction dans la population de l'élevage, à l'instar de ce qui a été récemment montré par White *et al.* (2017) dans un système d'élevage naisseur Nord-Américain. Indépendamment du type de conduite en bandes, au moins un des deux virus se maintient après cinq ans dans la population de l'élevage, après une introduction unique, et ce dans 78 % des simulations. Cependant, des différences sont observées entre les types de conduite en bandes. Les conduites en 10 et 20 bandes, caractérisées par des intervalles inter-bandes courts et des tailles de troupeau importantes (430 et 620 truies respectivement), induisant un nombre élevé

d'animaux en post-sevrage et en engraissement, montrent une persistance systématique des VIP après introduction. Les conduites en bandes ayant les intervalles inter-bandes les plus longs (quatre et cinq bandes) ont des caractéristiques associées qui favorisent l'extinction du processus infectieux en plus de l'espacement important entre les bandes. L'extinction du processus infectieux dans 10 % des simulations dans le mois suivant l'introduction est liée à la structure particulière des troupeaux conduits en quatre bandes. En effet, dans ce cas la verraterie est conduite en bande unique. Les truies sont ainsi logées dans ce compartiment pendant 33 jours et le virus est introduit à l'entrée des animaux. Le processus infectieux peut donc s'éteindre spontanément dans le premier mois suivant l'introduction sans propagation au reste de l'élevage (truies immunisées à l'entrée en gestante). L'extinction survient en moyenne dans 10 % des simulations un mois après l'introduction dans les troupeaux conduits en cinq bandes, ce qui s'explique également par la structure de ces troupeaux. Bien que deux bandes soient logées simultanément en verraterie, la durée jusqu'à la première entrée de truies gestantes en maternité est de 23 jours (contre neuf jours seulement en conduite quatre bandes), conduisant à une possible extinction du processus infectieux en gestantes avant la diffusion à la maternité.

Une fois les deux virus introduits chez les porcs en croissance, une persistance plus importante est observée pour les conduites en quatre et cinq bandes en comparaison avec la conduite en sept bandes, probablement en raison de l'effectif des bandes (48 et 49 truies *versus* 29 truies par bande respectivement) ainsi qu'un âge au sevrage différent (21 jours *versus* 28 jours) qui favorise potentiellement une extinction en maternité avant l'entrée en post-sevrage. La persistance des VIP peut ainsi être favorisée dans les élevages conduits en cinq bandes par un nombre plus important de porcs dans l'élevage (245 truies *versus* 192 et 203 dans les conduites en quatre et sept bandes). Une étude de modélisation représentant la circulation d'un seul virus influenza en élevage a mis en évidence le rôle de la taille de population dans la persistance [Pitzer *et al.*, 2016]. Ces auteurs ont montré que la probabilité de persistance du virus augmentait avec la taille du troupeau ainsi que la fréquence élevée d'introduction de nouvelles cohortes de porcs en croissance (toutes les semaines pour une conduite 20 bandes *versus* toutes les trois semaines en conduite sept bandes).

Le choix a été fait de représenter chaque conduite en bande associée à une taille de troupeau compatible avec les valeurs moyennes rencontrées en France [Bretagne, 2015]. Une autre option aurait pu consister à contrôler le facteur taille de troupeau et d'évaluer uniquement l'impact de l'organisation de l'élevage en lien avec la conduite. Cependant, les simulations produites n'auraient pas été réalistes dans la mesure où le choix de conduite est en grande partie conditionné par la taille de troupeau (les troupeaux de grande taille sont généralement gérés en conduite 10 ou 20 bandes). De plus, en représentant une situation plus réaliste, nous avons montré que l'intervalle inter-bandes n'est pas le seul facteur à prendre en compte, mais que la taille des sous-populations ainsi que l'âge au sevrage sont susceptibles d'influencer la probabilité de persistance des VIP.

Les mesures de maîtrise ont été évaluées en sélectionnant deux types de conduite sur les cinq considérées initialement. Deux grands groupes de conduites se distinguent en fonction des caractéristiques de diffusion du virus : un comportement similaire est observé avec les conduites en quatre, cinq et sept bandes d'une part et avec les conduites 10 et 20 bandes d'autre part. Les conduites en 5 et 20 bandes, correspondant à celles associées au risque de persistance le plus élevé dans chaque catégorie, ont été sélectionnées pour évaluer les stratégies de maîtrise. Un résultat central dans cette étude de modélisation est la mise en évidence de l'externalisation de bandes de porcelets au sevrage en tant que mesure présentant la meilleure efficacité. Le nombre de bandes à exporter dépend du type de conduite ; ainsi l'export d'au moins quatre bandes consécutives en conduite 20 bandes est nécessaire alors que l'externalisation d'une seule bande en conduite cinq bandes produit des résultats similaires. L'export de quatre bandes consécutives semble difficile à mettre en pratique en conditions de terrain mais souligne la nécessité de créer des « vides » au sein de la population des porcs en croissance pour couper la dynamique infectieuse. Dans les troupeaux de grande taille avec des intervalles courts entre les bandes, une solution pourrait être de ne conserver qu'un nombre minimal de bandes de porcs en croissance sur le site principal et d'exporter si possible le reste sur un site extérieur de post-sevrage engraissement. Une plus faible persistance des VIP a été observée sur les sites d'engraissement plus spécialisés comparée aux sites naisseur-engraisseurs [Loeffen *et al.*, 2009 ; Pitzer *et al.*, 2016].

L'externalisation de deux bandes consécutives se révèle également plus efficace que la sortie plus régulière d'une bande toutes les 24 semaines, ce qui suggère un effet synergique de l'externalisation consécutive de deux équivalents-bande sur la coupure du cycle infectieux. Ceci est probablement dû à une période plus longue sans l'introduction d'une nouvelle cohorte de porcelets sensibles en post-sevrage.

Les résultats du modèle indiquent qu'aucune stratégie de vaccination évaluée ne permet d'éliminer les virus influenza dans un élevage de type naisseur-engraisseur, bien que cette mesure soit en pratique la plus couramment mise en œuvre dans les élevages confrontés à ce problème [Hervé *et al.*, 2014]. A l'instar de ce qui a été montré précédemment dans d'autres études de modélisation [Reynolds *et al.*, 2014 ; White *et al.*, 2017], la vaccination dite de masse ainsi que la vaccination bande à bande des truies ne permettent pas de réduire significativement la persistance des VIP au sein du troupeau. Bien que la vaccination des truies augmente la probabilité d'extinction dans la sous-population des truies pour les élevages conduits en quatre, cinq et sept bandes, elle ne permet pas en revanche d'éradiquer les VIP à l'échelle du troupeau en raison de la relance permanente de l'infection à partir de la population des porcs en croissance. Généralement pratiquée en fin de gestation pour à la fois protéger les truies d'éventuels troubles de la reproduction mais aussi favoriser le transfert de l'immunité colostrale aux porcelets, le renforcement permanent de cette immunité colostrale peut également présenter des effets pervers [Cador *et al.*, 2016b]. Ainsi, la vaccination bande à bande des truies, bien que permettant une réduction de 10 % du risque de persistance chez les truies, ne parvient pas à abaisser significativement le risque de persistance sur

l'ensemble du troupeau, en partie dû à l'allongement des épisodes infectieux chez les jeunes porcelets couverts par cette immunité maternelle. La vaccination de masse était supposée conférer une meilleure immunité de troupeau aux truies [Corzo *et al.*, 2012] en raison d'une meilleure homogénéité attendue que celle obtenue avec une vaccination bande à bande. Il s'avère en fait que cette dernière pratique semble relancer l'immunité chez les truies au moment le plus favorable (*i.e.* en maternité), lorsque les truies sont plus exposées à une relance du processus infectieux par les porcelets au moment du sevrage (communication maternité/post-sevrage). White *et al.* [2017] ont montré que le sevrage précoce de porcelets après 0-7 jours d'âge réduisait la persistance enzootique des virus influenza dans des élevages de type naisseur. Cette pratique de sevrage très précoce n'est cependant pas autorisée en Europe (Directive Européenne 91/630/CEE), c'est pourquoi nous avons évalué uniquement une externalisation de porcelets âgés d'au moins trois semaines en combinaison avec différentes approches de vaccination. Lorsqu'une externalisation de porcelets est mise en œuvre, la vaccination de masse apparaît plus efficace pour diminuer le risque de persistance. A l'inverse, aucune différence n'est observée lorsque deux bandes consécutives sont externalisées en raison du faible impact de la vaccination comparé à celui de l'externalisation. La vaccination additionnelle de cinq bandes consécutives de porcs en croissance au sevrage ou à l'entrée en engraissement (ce qui semble au maximum supportable sur le plan financier) ne permet pas de reproduire l'effet de l'externalisation de bandes de porcelets (données non montrées) en raison de la réduction insuffisante de la transmission des VIP chez des porcs vaccinés [Romagosa *et al.*, 2011].

---

## V - CONCLUSION

---

Cette étude montre que la persistance enzootique des VIP en élevage naisseur-engraisseur est conditionnée par un ensemble de facteurs qui ne sont pas indépendants les uns des autres. Le choix d'une conduite en bandes implique une structure d'élevage particulière, des tailles de sous-populations spécifiques et des différences d'intervalles de temps entre les bandes. Tous ces éléments participent au processus de persistance à

l'échelle du troupeau. Ainsi, l'avantage de grands intervalles inter-bandes est contrebalancé par l'impact négatif de grandes sous-populations. La persistance enzootique des VIP en élevage et les difficultés rencontrées pour leur éradication peuvent aisément se comprendre à la lumière de ces résultats. La maîtrise de l'infection et le progressif cheminement vers l'éradication supposent la mise en place d'un programme de

vaccination adapté au type de conduite, d'une stratégie de conduite permettant d'instaurer des vides dans la sous-population des porcs en croissance ainsi qu'une séparation efficace entre

les reproducteurs et les porcs en croissance afin d'éviter toute relance entre ces deux sous-populations.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- Bretagne, Chambres d'Agriculture de Bretagne. Résultats des élevages de porcs en Bretagne - 2014. Gestion Technique des Troupeaux de Truies - Chambre d'agriculture Bretagne, [http://www.bretagne.synagri.com/ca1/PJ.nsf/TECHPJPARCLEF/25099/\\$File/Re%CC%81sultatsPorcs2014VF.pdf?OpenElement](http://www.bretagne.synagri.com/ca1/PJ.nsf/TECHPJPARCLEF/25099/$File/Re%CC%81sultatsPorcs2014VF.pdf?OpenElement), 2015, 6 p.
- Brown I.H. - The epidemiology and evolution of influenza viruses in pigs. *Vet. Microbiol.*, 2000, **74**, 29-46.
- Cador C., Hervé S., Andraud M., Gorin S., Paboeuf F., Barbier N., Queguiner S., Deblanc C., Simon G., Rose N. - Maternally-derived antibodies do not prevent transmission of swine influenza A virus between pigs. *Vet. Res.*, 2016a, **47**, 86.
- Cador C., Rose N., Willem L., Andraud M. - Maternally Derived Immunity Extends Swine Influenza A Virus Persistence within Farrow-to-Finish Pig Farms: Insights from a Stochastic Event-Driven Metapopulation Model. *PLoS ONE*, 2016b, **11**, e0163672.
- Corzo C.A., Gramer M., Kuhn M. - Observations regarding influenza A virus shedding in a swine breeding farm after mass vaccination. *J. Swine Health Prod.*, 2012, **20**, 283-289.
- Deblanc C., Robert F., Pinard T., Gorin S., Quéguiner S., Gautier-Bouchardon A.V., Ferré S., Garraud J.M., Cariolet R., Brack M., Simon G. - Pre-infection of pigs with *Mycoplasma hyopneumoniae* induces oxidative stress that influences outcomes of a subsequent infection with a swine influenza virus of H1N1 subtype. *Vet. Microbiol.*, 2013, **162**, 643-651.
- Dorjee S., Poljak Z., Revie C.W., Bridgland J., McNab, B., Leger E., Sanchez J. - A review of simulation modelling approaches used for the spread of zoonotic influenza viruses in animal and human populations. *Zoonoses Public Health*, 2013, **60**, 383-411.
- Fablet C., Marois-Créhan C., Simon G., Grasland B., Jestin A., Kobisch M., Madec F., Rose N. - Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: A cross-sectional study. *Vet. Microbiol.*, 2012, **157**, 152-163.
- Hervé S., Garin E., Rose N., Marcé C., Simon G. - French network for the surveillance of influenza viruses in pigs (Résavip) - Results of the first three years of operation. *Bulletin Epidémiologique Santé Animale et Alimentation Anses-DGAI*, 2014, **63**, 10-14.
- Hiramoto Y., Parchariyanon S., Ketusing N., Netrabukkana P., Hayashi T., Kobayashi T., Takemae N., Saito T. - Isolation of the pandemic (H1N1) 2009 virus and its reassortant with an H3N2 swine influenza virus from healthy weaning pigs in Thailand in 2011. *Virus Res.*, 2012, **169**, 175-181.
- Howard W.A., Essen S.C., Strugnell B.W., Russell C., Barass L., Reid S.M., Brown I.H. - Reassortant Pandemic (H1N1) 2009 virus in pigs, United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, **17**, 1049-1052.
- Kitikoon P., Vincent A.L., Gauger P.C., Schlink S.N., Bayles D.O., Gramer M.R., Darnell D., Webby R.J., Lager K.M., Swenson S.L., Klimov A. - Pathogenicity and transmission in pigs of the novel A(H3N2) influenza virus isolated from humans and characterization of swine H3N2 viruses isolated in 2010-2011. *J. Virol.*, 2012, **86**, 6804-6814.
- Kyriakis C.S., Rose N., Foni E., Maldonado J., Loeffen W.L.A., Madec F., Simon G., Van Reeth K. - Influenza A virus infection dynamics in swine farms in Belgium, France, Italy and Spain, 2006-2008. *Vet. Microbiol.*, 2013, **162**, 543-550.
- Liu Q., Ma J., Liu H., Qi W., Anderson J., Henry S.C., Hesse R.A., Richt J.A., Ma W. - Emergence of novel reassortant H3N2 swine influenza viruses with the 2009 pandemic H1N1 genes in the United States. *Arch. Virol.*, 2012, **157**, 555-562.
- Lloyd A.L. - Realistic Distributions of Infectious Periods in Epidemic Models: Changing Patterns

- of Persistence and Dynamics. *Theor. Popul. Biol.*, 2001, **60**, 59-71.
- Loeffen W.L.A., Hunneman W.A., Quak J., Verheijden J.H.M., Stegeman J.A. - Population dynamics of swine influenza virus in farrow-to-finish and specialised finishing herds in the Netherlands. *Vet. Microbiol.*, 2009, **137**, 45-50.
- Ma W., Lager K.M., Vincent A.L., Janke B.H., Gramer M.R., Richt J.A. - The role of swine in the generation of novel influenza viruses. *Zoonoses Public Health*, 2009, **56**, 326-337.
- Pitzer V.E., Aguas R., Riley S., Loeffen W.L.A., Wood J.L.N., Grenfell B.T. - High turnover drives prolonged persistence of influenza in managed pig herds. *J. R. Soc. Interface* 13: 20160138, 2016, 12 p.
- Reynolds J.J., Torremorell M., Craft M.E. - Mathematical modeling of influenza A virus dynamics within swine farms and the effects of vaccination. *PLoS ONE*, 2014, 9, e106177.
- Romagosa A., Allerson M., Gramer M., Joo H., Deen J., Detmer S., Torremorell M. - Vaccination of influenza a virus decreases transmission rates in pigs. *Vet. Res.*, 2011, **42**, 120.
- Rose N., Hervé S., Eveno E., Barbier N., Eono F., Dorenlor V., Andraud M., Camsusou C., Madec F., Simon G. - Dynamics of influenza a virus infections in permanently infected pig farms: Evidence of recurrent infections, circulation of several swine influenza viruses and reassortment events. *Veterinary Research*, 2013, **44**(72), 14 p.
- Simon-Grife M, Martin-Valls GE, Vilar MJ, Busquets N, Mora-Salvatierra M, Bestebroer TM, Fouchier RA, Martin M, Mateu E, Casal J: Swine influenza virus infection dynamics in two pig farms; results of a longitudinal assessment. *Veterinary Research*, 2012, **43**:24. 11 p.
- Simon-Grife M., Martin-Valls G.E., Vilar M.J., Garcia-Bocanegra I., Mora M., Martin M., Mateu E., Casal J. - Seroprevalence and risk factors of swine influenza in Spain. *Vet. Microbiol.*, 2011, **149**, 56-63.
- Van Reeth K., Brown I.H., Durrwald R., Foni E., Labarque G., Lenihan P., Maldonado J., Markowska-Daniel I., Pensaert M., Pospisil Z., Koch G. - Seroprevalence of H1N1, H3N2 and H1N2 influenza viruses in pigs in seven European countries in 2002-2003. *Influenza Other Respir. Viruses*, 2008, **2**, 99-105.
- Van Reeth K., Brown I.H., Olsen C.W. - Influenza Virus. In: Zimmerman J.J., Karriker L.A., Ramirez A., Schwartz K.J., Stevenson G.W. (Eds.), *Diseases of Swine 10th*. 2012, 557-571.
- Van Reeth K., Labarque G., Pensaert M. - Serological profiles after consecutive experimental infections of pigs with European H1N1, H3N2, and H1N2 swine influenza viruses. *Viral Immunol.*, 2006, **19**, 373-382.
- Vergu E., Busson H., Ezanno, P. - Impact of the Infection Period Distribution on the Epidemic Spread in a Metapopulation Model. *PLoS One* 2010, 5, e9371.
- Vincent A., Awada L., Brown I., Chen H., Claes F., Dauphin G., Donis R., Culhane M., Hamilton K., Lewis N., Mumford E., Nguyen T., Parchariyanon S., Pasick J., Pavade G., Pereda A., Peiris M., Saito T., Swenson S., Van Reeth K., Webby R., Wong F., Ciacci-Zanella J. - Review of Influenza A Virus in Swine Worldwide: A Call for Increased Surveillance and Research. *Zoonoses Public Health*, 2013, **61**, 4-17.
- Vincent A.L., Ma W., Lager K.M., Richt J.A., Janke B.H., Sandbulte M.R., Gauger P.C., Loving C.L., Webby R.J., García-Sastre A. - Live attenuated influenza vaccine provides superior protection from heterologous infection in pigs with maternal antibodies without inducing vaccine-associated enhanced respiratory disease. *J. Virol.*, 2012, **86**, 10597-10605.
- Wearing H.J., Rohani P., Keeling M.J. - Appropriate models for the management of infectious diseases. *PLoS Medicine*, 2005, 2, e174.
- White L.A., Torremorell M., Craft M.E. - Influenza A virus in swine breeding herds: Combination of vaccination and biosecurity practices can reduce likelihood of endemic piglet reservoir. *Prev. Vet. Med.*, 2017, **138**, 55-69.



## Remerciements

Ces travaux ont été soutenus financièrement par les Comités régionaux porcins (CRP) de Bretagne, Pays de la Loire et Normandie, INAPORC et la Région Bretagne.